

ÜBER DIE
BEEINFLUSSUNG DER KINETIK UND DES
VERTEILUNGSMUSTERS VON ^{14}C -FLUPHENAZIN
DURCH ÄTHANOL BEI RATTEN

MICHAEL WEISSENSTEIN

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554413_0117

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. med. H. Leithoff)

ÜBER DIE
BEEINFLUSSUNG DER KINETIK UND DES
VERTEILUNGSMUSTERS VON ^{14}C -FLUPHENAZIN
DURCH ÄTHANOL BEI RATTEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von
MICHAEL WEISSENSTEIN
aus Frankfurt/Main

MAINZ 1974

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. P. Klein

Referent:

Professor Dr. med. F. Petersohn

Korreferent:

Professor Dr. rer.nat. R. Wolf

Tag der mündlichen Prüfung:

9.4.1975

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN 1 · RUF. 0 61 32 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Medikament-Alkohol-Kombination im Straßenverkehr	1
1.2 Literaturüberblick	1
2. MATERIAL	5
2.1 ^{14}C -Fluphenazin	5
2.2 Alkohol	7
2.3 Versuchstiere	7
3. METHODE	8
3.1 Allgemeines zur Methode	8
3.2 Versuchsreihen	8
3.3 Untersuchte Organe	9
3.3.1 Aufbereitung der Proben	11
3.3.2 Messung der Proben	12
4. ERGEBNISSE	13
4.1 Statistische Bearbeitung	13
4.2 Serum-Alkohol-Kurven	13
4.3 ^{14}C -Fluphenazin-Konzentrationen in den einzelnen Organen	14
4.3.1 Serum	15
4.3.2 Leber	15
4.3.3 Niere	16
4.3.4 Zwischenhirn	16
4.3.5 Neuhirn	16
4.3.6 Rautenhirn	16
5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	18
6. ZUSAMMENFASSUNG	35
7. LITERATURVERZEICHNIS	36

1. EINLEITUNG

1.1 Medikament-Alkohol-Kombination im Straßenverkehr

Aus den Umsatzzahlen des Alkoholkonsums pro Jahr (ungefähr 18 Milliarden DM) und des jährlichen Verbrauchs an Arzneimitteln (ungefähr 3 Milliarden DM) in der BRD (35) kann man schließen, daß die Kombination von Arzneimitteln und Alkohol zu einem Problem sowohl für die Verkehrsmedizin als auch für die Gerichtsmedizin geworden ist. Zu denken geben vor allem die Autounfälle, bei denen der Fahrer unter Alkohol- und gleichzeitigem Medikamenteneinfluß stand.

WAGNER, H. J. (34) fand bei 10.000 unter Alkoholeinfluß stehenden Verkehrsteilnehmern im Rhein-Main-Gebiet, daß 10,3 % bzw. 14,5 % in den letzten 24 Stunden Medikamente eingenommen hatten.

Nach DÖKERT (2) stehen von den eingenommenen Arzneimitteln prozentual Analgetika und Hypnotika bzw. Sedativa an der Spitze, gefolgt von den Psychopharmaka, zu denen das hier zu untersuchende Fluphenazin zählt.

Auf Grund dieser Tatsachen ist es von Bedeutung, Informationen über die Ursachen der Wechselwirkungen von Alkohol und Arzneimitteln zu erhalten.

1.2 Literaturüberblick

In den letzten Jahren sind eine große Anzahl von Untersuchungen über den Synergismus - seine additive oder potenzierende Wirkung -, der Arzneimittel-Alkohol-Kombination durchgeführt worden:

Bei dem 1952 zuerst eingeführten Neuroleptikum Chlorpromazin wurde bereits früher in vielen tierexperimentellen psychopharmakologischen Versuchen die potenzierende Wirkung der Alkohol-Chlorpromazin-Kombination gezeigt (7, 14, 15, 30).

MORSELLI (18) stellte für Chlorpromazin die potenzierende Wirkung des Alkohols auch beim Menschen fest.

Bei der therapeutischen Normaldosierung des Chlorpromazinderivats Fluphenazin mit 1 mg/Tag ohne gleichzeitige Alkoholgabe zeigten DORSCH und HEBENSTREIT 1962 (4) anhand experimentalpsychologischer Untersuchungen beim Menschen, daß keine signifikante Leistungsverminderung auftritt.

Mit Hilfe ähnlicher Untersuchungen prüften DOENICKE und SIGMUND 1964 (3) die Verkehrssicherheit von Versuchspersonen nach kombinierter Fluphenazin- und Alkoholgabe. Ihre Ergebnisse bewiesen, daß der Genuß von Alkohol bei vorheriger Einnahme von Fluphenazin noch nach einem Zeitabstand von 8 Stunden zu einer Einschränkung des Konzentrations- und Leistungsvermögens, des Reaktionstempos und der affektiven Anpassung führen kann.

Aus diesen experimentalpsychologischen Untersuchungen an Versuchspersonen und aus psychopharmakologischen Versuchen mit Tieren ist ersichtlich, daß selbst geringe Dosen an Alkohol die Wirkungen der Neuroleptika verstärken können.

Im Gegensatz dazu zeigt sich bei der Einnahme von Neuroleptika in der Normaldosierung dieser alkoholpotenzierende Effekt nicht.

Folgende zwei Möglichkeiten kommen als Ursachen für die Wechselwirkung in Betracht:

- 1) Beeinflussung der Alkoholelimination durch das Medikament
- 2) Beeinflussung der Medikamentwirkung durch den Alkohol

Daher wurden nachstehende biochemische und pharmakologische Untersuchungen vorgenommen, um den Einfluß der Medikamente auf die Alkoholelimination zu zeigen:

TIPTON et al. (32) zeigten 1961 eine Erhöhung des BAK-Spiegels nach 15 und 40 Minuten beim Kaninchen, das mit Chlorpromazin vorbehandelt worden war.

SUTHERLAND (29) wies 1960 nach, daß bei kombinierter Alkohol-Chlorpromazingabe der BAK-Spiegel bei chronischen Trinkern nach 15 und 30 Minuten erhöht war, jedoch nicht nach 60 Minuten.

TIPTON (32) folgerte aus seinen Versuchen, in denen er eine Erhöhung des BAK-Spiegels bei Kaninchen nach intravenöser oder intraoraler Chlorpromazinbehandlung feststellte, daß der Alkoholanstieg nicht von einer erhöhten Adsorption, sondern wahrscheinlich von einer Hemmung seiner Metaboliten herrührte.

SMITH et al. (27) konnten jedoch keine Änderung der Äthanolmetaboliten bei in-vitro-Versuchen an Rattenleberschnitten aufzeigen.

KHAN et al. (11) stellten 1964 ebenfalls fest, daß Chlorpromazin keinen Einfluß auf den Äthanolmetabolismus bei Mäusen, Ratten und Menschen hat.

Auch MORSELLI et al. (18) konnten keine Änderung im Verlauf der Blutalkoholkurve beim

Menschen nach subchronischer Verabreichung von Chlorpromazin und nachfolgender Äthanolgabe feststellen.

SCHLEYER (22) jedoch beobachtete eine Senkungsverzögerung der BAK bei Ratten und Kaninchen.

SEIDEL et al. (26) waren der Auffassung, daß nach subcutaner und oraler Vorbehandlung von Hunden mit Chlorpromazin die Aufnahme und die Elimination von Alkohol unbeeinflusst bleiben. Sie prüften 1965 bei 41 Medikamenten deren Einfluß auf die BAK-Werte bei Hunden. Dabei zeigten sie, daß keines der Medikamente, darunter auch Chlorpromazin und Fluphenazin, den Alkoholabbau signifikant beschleunigt oder verzögert, so daß man beim Menschen wohl annehmen könne, daß "mit einer wesentlichen Beeinträchtigung der Alkoholelimination durch vorher eingenommene Medikamente" (26) kaum zu rechnen sei.

Folglich hätten die beobachteten Kombinationseffekte ihre Ursache nicht in einem veränderten Äthanolstoffwechsel (17).

Eine zweite Möglichkeit zum Verständnis "der Phänomenologie der Wechselwirkungen" (28) stellen die Untersuchungen über die Beeinflussung der Medikamentenwirkung durch Alkohol dar.

SOEHRING et al. fanden (28), daß bei BAK-Werten von 1 bis 5 Promille die Demethylierung des Amidopyrins bei in-vitro-Versuchen an Rattenleber-Homogenaten verzögert wird, so daß es nahe liegt, "daß die Demethylierung so lange gehemmt wird, bis der Alkohol aus dem Rattenorganismus eliminiert ist." (28)

Da die Demethylierung bei der Inaktivierung der verabreichten Arzneimittel eine wichtige Rolle spielt, und sich methylsubstituierte Amine bei fast allen Gruppen der Psychopharmaka finden, müßte mit einer verlangsamen Inaktivierung vieler Neuroleptika unter Alkoholeinwirkung zu rechnen sein (28).

JOFRE DE BREYER und SOEHRING (9) zeigten am Beispiel der Acetanilid-Alkohol-Kombination bei in-vivo- und in-vitro-Untersuchungen, daß ein weiterer wichtiger Inaktivierungsweg von Arzneimitteln, die Hydroxylierung, verzögert werden kann.

Dieselben Autoren wiesen in anderen Versuchen außerdem nach, daß die oxidative Desaminierung von Serotonin bei Rattenleber-Schnitten gehemmt wurde, obwohl die Äthanolkonzentration sehr niedrig war (8).

DAVIS et al. (1) stellten ebenfalls eine Veränderung des Serotonin-Metabolismus beim Menschen nach Äthanolgabe fest.

Man nahm an, daß es in verschiedenen Geweben des Organismus hierbei zu einer Anreicherung aromatischer Aldehyde kommt, da der durch den Äthanolabbau entstandene Acetaldehyd die Aldehyddehydrogenase hemmt, so daß diese aromatischen Aldehyde mit biogenen Aminen zu Alkaloidmetaboliten reagieren können (19). Allgemein bestände daher die Möglichkeit, daß Arzneimittel oder deren Metaboliten in den einzelnen Organen verschiedenartig abgebaut werden oder aber andersartige Reaktionen eingehen könnten auf Grund unterschiedlicher Enzymkonzentrationen.

SCHÜPPEL (24) führte in vivo-Untersuchungen bei Ratten aus, wobei diese Phenazon und Aminophenazon nach Äthanolgabe erhielten. Er wies nach, daß bei Bestehen eines bestimmten BAK-Spiegels die N-Demethylierung und die C-Hydroxylierung in der Leber gehemmt wird, so daß es zu einer verminderten Eliminierung der Metaboliten durch den Urin kam.

Nach Abbau des Äthanolspiegels konnte danach kompensatorisch ein Anstieg der Phenazon- und Aminophenazon-Metaboliten beobachtet werden. Es besteht daher die Möglichkeit, daß durch eine Hemmung der enzymatischen Aktivität durch Äthanol die Dauer und Intensität bestimmter Arzneimittelwirkungen verändert werden, sobald sie in der Kombination mit Äthanol verabreicht werden.

SCHÜPPEL (24) zeigte zusätzlich, daß Äthanol die Resorption und die primäre Verteilung von Arzneimitteln nicht entscheidend stört. Bei den erwähnten Arbeiten wurde nicht mit radioaktiv markierten Molekülen gearbeitet. Es ist jedoch bekannt, daß bei Anwendung markierten Materials so geringe Gewichtsmengen nachgewiesen und verglichen werden können, wie es mit keiner anderen Methode der Fall ist. Mit einem Liquid-Szintillationszähler gelingt der Nachweis von ^{14}C -Atomen in sehr geringen Größenordnungen.

Es war daher naheliegend, das zu untersuchende Fluphenazin zu markieren, um die Beeinflußbarkeit der Kinetik und des Verteilungsmusters durch Äthanol mit nicht toxisch wirkenden Dosen feststellen zu können.

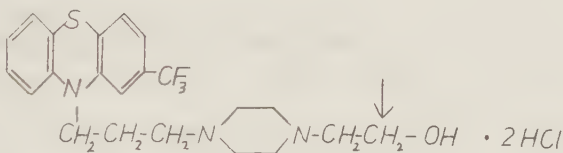
2. MATERIAL

2.1 ^{14}C -Fluphenazin

a) Präparat

Die Firma Von Heyden (Squibb Pharma) stellte das Fluphenazin freundlicherweise für die Versuchsreihen zur Verfügung. Das Präparat wurde im radiochemischen Labor der Farbwerke Hoechst AG aus folgenden Zwischenprodukten synthetisiert:

20 bis 30 g N-äthoxycarbonyl-piperazin und 10 bis 20 g 3-Trifluormethyl-10-Chlorphenothiazin. Das ^{14}C -Atom befindet sich in der Hydroxyäthylgruppe (mit Pfeil gekennzeichnet).



Für die Versuche lag das Fluphenazin als 1 %ige Lösung mit der spezifischen Aktivität von 10 mCi/g vor.

Die chemische Reinheit wurde am Radiodünnschichtchromatogramm 2 Wochen vor Beginn der Versuchsreihen geprüft.

b) Einzeldosis pro Tier

Da die normale Tagesdosis von Fluphenazin beim Menschen 1 mg beträgt, mußten einer 140 g schweren Ratte, im Vergleich zu einem 70 kg schweren Menschen, 0,002 mg des Medikaments verabreicht werden.

In den Versuchsreihen ist jedoch eine bestimmte Impulsausbeute notwendig, um brauchbare Meßergebnisse zu ermöglichen. Pro Tier mußte daher eine höhere Dosis verabreicht werden als es der normalen Tagesdosis des Menschen entspricht.

Das ^{14}C -Fluphenazin war so markiert, daß 1 mg des Medikaments die Aktivität von 10 μCi enthielt.

Gäbe man pro Tier nur 0,002 mg Fluphenazin, entsprechend 20 pCi oder 4440 dpm (die dem Menschen entsprechende Dosis), so wäre durch die Pharmakonverteilung im gesamten Körper die Impulsausbeute in den einzelnen Organproben so gering, daß diese Akti-

vität im Bereich des Nulleffekts liegt und somit nicht meßbar wäre.

Im Vergleich zur Tagesdosis des Menschen mußte dem Versuchstier daher eine größere Menge des aktiven Medikaments appliziert werden. Diese Menge lag jedoch noch im Bereich der subakuten Toxizität, lieferte gleichzeitig aber auch eine ausreichende Impulsausbeute.

Bei früher durchgeführten Versuchen mit ^{14}C -markiertem Fluphenazin im Szintillationszähler ließen sich bereits folgende Medikamentkonzentrationen entnehmen:

WEISSENSTEIN H. (36) erhielt eine ausreichende Impulsausbeute bei 2,5 kg schweren Kaninchen mit 10 mg ^{14}C -Fluphenazin als 1 %ige Lösung, spezifische Aktivität 10 $\mu\text{Ci/g}$.

EBERT und HESS (5) führten ihre Versuche aus bei 120 bis 150 g schweren Ratten mit 30 mg ^{14}C -Fluphenazin, entsprechend 4 μCi pro Versuchstier, bei einer spezifischen Aktivität von 1,15 $\mu\text{Ci/mg}$.

In den folgenden Versuchsreihen mußte daher die einmalige Dosis von 5 μCi , bei der spezifischen Aktivität von 10 mCi/g, entsprechend 0,5 mg Fluphenazin, ausreichende Ergebnisse liefern.

Die absolute Dosis von ^{14}C -Fluphenazin pro Versuchstier konnte folglich bedeutend niedriger gehalten werden im Vergleich zu den Versuchen von EBERT und HESS, da bei der radioaktiven Markierung des Fluphenazins durch die Fa. Hoechst die spezifische Aktivität höher war.

Mit drei Ratten wurden Vorversuche unternommen, die in ihrer Durchführung den späteren Hauptversuchen entsprachen. Hierbei bestätigte sich, daß eine ausreichende Impulsausbeute mit der Einzeldosis von 5 μCi erreicht wurde.

Um das radioaktive Material sicher in das Versuchstier hineinzubringen, war die parenterale Applikationsform notwendig. Wegen der Gefahr der radioaktiven Kontamination für das Tier und die versuchsdurchführende Person wurde die intravenöse Gabe verworfen. Fluphenazin wurde intraperitoneal verabreicht auf Grund der leicht durchzuführenden Technik und der dadurch gesicherten Resorption.

Zahlreiche Literaturhinweise deuten auf die Möglichkeit dieser Applikationsform hin (6, 11, 14, 16, 17, 22).

2.2 Alkohol

Aus bereits veröffentlichten Versuchsbeschreibungen (17, 24, 25, 28) über die Kombination des Äthylalkohols mit Pharmaka bei Ratten als Versuchstieren ging hervor, daß eine Konzentration von 2 g/kg Äthanol als 20 %ige Lösung günstig ist. Die Applikation erfolgte hierbei mit einer Schlundsonde.

Die intraorale Gabe des Äthanol war also angezeigt, da bei dieser Methode die Resorption den natürlichen Verhältnissen am nächsten kam, im Gegensatz zur intravenösen oder intraperitonealen Applikationsform.

2.3 Versuchstiere

Für die Versuche wurden insgesamt 100 männliche, durchschnittlich 8 Wochen alte Wistar-Ratten aus dem Zentralinstitut für Versuchstierzucht, Hannover, verwendet. Das Durchschnittsgewicht lag bei 140 bis 180 g. Bei diesem Gewicht hatten die Ratten einen äußerst geringen Fettgehalt, was für die Bestimmung der BAK berücksichtigt werden mußte. Bis zur Tötung durch Dekapitation wurden die Tiere mit Altromin-Trockenfutter versorgt und bei gleichmäßiger Raumtemperatur in Kunststoff-Stoffwechselkäfigen gehalten. Nach Versuchsbeginn wurde ihnen das sonst reichlich zur Verfügung stehende Trinkwasser entzogen.

3. METHODE

3.1 Allgemeines zur Methode

Aus folgenden Gründen bot es sich an, Fluphenazin mit ^{14}C zu markieren:

- 1) ^{14}C hat die sehr lange physikalische Halbwertszeit von 5568 Jahren, so daß sich hieraus Vorteile in der Versuchsdurchführung ergeben, da die Zerfallszeit nicht berücksichtigt werden muß.
- 2) ^{14}C ist ein reiner Beta-Strahler, dessen Betastrahlung wegen ihrer sehr kurzen Reichweite beim Arbeiten für den Untersuchenden keine Strahlenbelastung verursacht.
- 3) Die Impulsausbeute ist bei der Flüssig-Szintillationszählung relativ groß, so daß eine genaue Messung der Aktivität möglich ist.

Aus der ^{14}C -Markierung ergeben sich aber auch gleichzeitig folgende Forderungen:

Die Kinetikbestimmungen können vorläufig beim Menschen nicht unternommen werden, da noch keine genauen Kenntnisse über die biologische und die effektive Halbwertszeit des Präparates bestehen. Die Strahlenbelastung wäre somit für Probanden möglicherweise zu hoch gewesen.

Die Kinetikbestimmung bei Tieren hingegen bietet den Vorteil, daß durch die Flüssig-Szintillationsmessung des Betastrahlers sämtliche Organe des getöteten Tieres gemessen werden können, während beim Einsatz von Beta-Strahlern beim Menschen nur Blut und Körperausscheidungen auf Grund der kurzen Reichweite der Beta-Strahlen meßbar sind. Die Flüssig-Szintillationsmessung wird daher sehr häufig zur Kinetikbestimmung von radioaktiv markierten Substanzen angewandt.

3.2 Versuchsreihen

Unter analogen Versuchsanordnungen wurden drei getrennte Versuchsreihen durchgeführt:

- 1) Bestimmung der BAK-Werte ohne Medikamentgabe
- 2) Bestimmung der Kinetik von ^{14}C -Fluphenazin
- 3) Bestimmung der Kinetik von ^{14}C -Fluphenazin nach vorheriger Alkoholgabe

1) Bestimmung der BAK-Werte

20 Versuchstiere erhielten 2 g/kg Äthanol als 20 %ige Lösung in aqua dest. mit einer Stahlschlundsonde.

Nach 90, 120, 150, 180 und 210 Minuten wurden je 4 Tiere durch Dekapitation getötet, das aus den Halsgefäßen herauslaufende Blut aufgefangen, zentrifugiert und das Serum in verschließbaren Reagenzgläsern gekühlt gelagert, bis die BAK-Bestimmung mit Hilfe der ADH-Methode erfolgen konnte.

2) Bestimmung der Kinetik von ^{14}C -Fluphenazin

40 Versuchstieren wurde ^{14}C -Fluphenazin (0,44 ml als 0,1 %ige Lösung) intraperitoneal mit einer Tuberculinspritze injiziert. 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten nach der Injektion des ^{14}C -Fluphenazins wurden je 8 Tiere pro Zeitpunkt durch Dekapitation getötet.

3) Bestimmung der Kinetik von ^{14}C -Fluphenazin nach vorheriger Äthanolgabe

40 Versuchstiere erhielten 2 g/kg Äthanol als 20 %ige Lösung mit einer Stahlschlundsonde. Nach 1 Stunde wurde das ^{14}C -Fluphenazin (0,44 ml als 0,1 %ige Lösung) intraperitoneal mit einer Tuberculinspritze injiziert.

Im weiteren Verlauf wurde wie in der zweiten Versuchsanordnung verfahren:

Töten der Tiere nach 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten nach ^{14}C -Fluphenazingabe, wobei diese Zeitpunkte jenen der ersten Versuchsreihe (Bestimmung der BAK-Werte ohne ^{14}C -Fluphenazin) entsprachen. Zusätzlich wurden hierbei die BAK-Werte wie im ersten Versuch bestimmt.

3.3 Untersuchte Organe

Für Untersuchungen des Alkoholstoffwechsels kommt, im Hinblick auf die Aldehyd-Dehydrogenase-Aktivität, der Leber die größte Bedeutung zu, gefolgt von der Niere (21).

Der Abbau des Äthanolis im ZNS scheint umstritten zu sein (21), jedoch die depressive Wirkung des Äthanolis mit Hauptangriffspunkt auf die substantia reticularis ist vorhanden (17).

Berücksichtigt man den Abbau und die Elimination des Fluphenazins, so kommen auch hier der Leber und der Niere die größte Bedeutung zu.

Die Angriffsorte des Fluphenazins im Gehirn, besonders in der formation reticularis, machten eine Untersuchung wenigstens der folgenden drei Hirnteile erforderlich:

Rautenhirn

Zwischenhirn und

Neuhirn

Weiterhin waren Serumproben notwendig zur BAK-Ermittlung und zur Bestimmung der ^{14}C -Fluphenazin-Konzentration im Serum.

Leber:

Nach Eröffnung des Bauchraumes wurde die Leber herauspräpariert und mit physiologischer Kochsalzlösung gespült, um eine oberflächliche Kontaminierung nach intraperitonealer Injektion des ^{14}C -Fluphenazins möglichst zu vermeiden. Danach wurden zwei Leberscheiben als Querschnitt entnommen.

Niere:

Hier wurde in gleicher Weise verfahren wie bei den Leberschnitten.

Nach Spülung der Oberfläche wurden zwei Scheiben, in denen sämtliche Schichten des Nierengewebes enthalten waren, aus der rechten und linken Niere herauspräpariert.

Hirnproben:

Wegen des geringen Gewichts des Rattenhirns mußte

a) annähernd das gesamte Rautenhirn

b) das gesamt Zwischenhirn

entnommen werden.

c) Aus dem Neuhirn wurde ein Gewebsschnitt aus der rechten und linken Hemisphäre ausgewählt (Abb. 1).

Serumproben:

Das Blut wurde durch Dekapitation und Ausbluten der Versuchstiere erhalten.

Von dem hierbei gewonnenen Serum genügten 0,2 ml zur Aktivitätsmessung des ^{14}C -Fluphenazins. Das restliche Serum wurde zur BAK-Bestimmung benötigt.

3.3.1 Aufklärung der Proben für die Aktivitätsmessung

Da das in das Fluphenazin eingebaute ^{14}C als reiner Beta-Strahler nur eine sehr kurze Reichweite hat (in H_2O : 0,3 mm), kann die in den Organproben vorhandene Aktivität nicht von außen gemessen werden.

Die Gewebeproben müssen deshalb vollständig aufgelöst werden, um mit Hilfe des Liquid-Szintillations-Spektrometers in einer Szintillationsflüssigkeit als Impulse gemessen werden zu können.

Die frischen Gewebeproben wurden mit einer Analysenwaage auf 0,1 mg Genauigkeit gewogen, danach mit 1 ml Aufschlußmittel Soluene^R 100 der Fa. Packard in Szintillationsgläsern überschichtet, verschlossen und bei 50°C ca. 12 Stunden im Wärmeofen erwärmt.

Nachdem sich sämtliche Proben aufgelöst hatten, wurden nach Abkühlung 0,5 ml 30 %ige H_2O_2 hinzupipettiert, um die Chemolumineszenz und den Quench-Effekt zu erniedrigen.

Die 0,2 ml Serumproben konnten direkt mit Instagel der Fa. Packard gemischt werden, ohne daß eine besondere Aufbereitung wie bei den Gewebeproben notwendig war.

Anschließend wurden die Proben auf Raumtemperatur abgekühlt und 10 ml des Fertigszintillators Instagel^R hinzupipettiert.

Die jetzt fertigen Proben wurden im Tricarb-Liquid-Szintillations-Spektrometer (Packard-Modell Nr. 3003) 24 Stunden bei 8°C gekühlt und danach bei gleicher Temperatur je 10 Minuten gemessen, so daß eine Phosphoreszenzwirkung ausgeschlossen werden konnte (10).

Da die spezifische Aktivität des ^{14}C -Fluphenazins 10 mCi/g beträgt, enthält 1 mg ^{14}C -Fluphenazin die Aktivität von 10 μCi bei der gewählten Meßanordnung.

Hieraus ergibt sich, daß 39.000 dpm 1,75 μg entsprechen. Diese 1,75 μg sind die Menge an ^{14}C -Fluphenazin, welche sich in der Organprobe befindet. Auf 1 g Organgewicht bezogen sind dies dann 30,2 μg .

Folgende Einschränkung ist bei dieser Berechnung jedoch zu machen:

Der metabolisierte Anteil des ^{14}C -Fluphenazins im Blut und in den einzelnen Organen konnte bisher bei Ratten noch nicht sicher bestimmt werden (5).

Von A. VIALA und J.P. CANO (33) liegen Ergebnisse vor zum Metabolismus von Fluphenazin beim Menschen bezogen auf Blut, Urin und Faeces. Diese Werte lassen sich jedoch nicht ohne weiteres auf die Ratte übertragen.

Die angegebenen Konzentrationen für ^{14}C -Fluphenazin in μg stellen Gesamtradioaktivitäten dar. Diese ^{14}C -Fluphenazin-Mengenangaben müssen daher nicht den tatsächlichen unveränderten ^{14}C -Fluphenazin-Konzentrationen entsprechen. Sie stellen vielmehr rein rechnerisch eine aus den spezifischen Aktivitäten abgeleitete Größe dar, da der metabolisierte Anteil des ^{14}C -Fluphenazin bisher noch nicht bestimmt werden konnte.

3.3.2 Messung der Proben

Mit Hilfe eines ^{14}C -Toluol Standards mit der spezifischen Aktivität von $5,71 \times 10^5 \pm 3 \%$ dpm/g wurde der Liquid-Szintillationszähler für die Versuchsdurchführung geeicht, um die günstigste Impulsausbeute zu erreichen.

Der Nulleffekt ergab sich aus einer Meßreihe mit Organproben inaktiver Versuchstiere, wobei die Aufbereitung der Proben selbst nach der gleichen Methode erfolgte wie in den späteren Hauptversuchen.

Die Messung der aktiven Organproben wurde mit Hilfe der Internen Standardmethode durchgeführt. Dabei waren drei inaktive Organproben folgender Gewichtsklassen notwendig:

- 1) 19 - 32 mg
- 2) 43 - 72 mg
- 3) 72 - 105 mg

Dann wurden 0,2 ml des ^{14}C -Toluol-Standards hinzupipettiert. Die Organproben waren nach dem gleichen wie oben beschriebenen Verfahren aufbereitet und gemessen worden. Die Impulsausbeute betrug hierbei für die 3 Gewichtsklassen gleichermaßen 38,6 %.

Der ^{14}C -Gehalt einer Organprobe wurde wie im folgenden Beispiel berechnet:

Der Schnitt durch ein Leberläppchen hatte ein Gewicht von 58 mg. Im Szintillationszähler wurden 14.800 lpm registriert. Da die Impulsausbeute 38 % betrug, entsprechen die Impulse den wirklichen Zerfällen von 39.000 dpm.

4. ERGEBNISSE

4.1 Statistische Bearbeitung

Folgende Größen wurden ermittelt aus den zu einem Zeitpunkt nach Verabreichung des Pharmakons gehörenden Einzelwerten (x_i) innerhalb einer Versuchsreihe:

- 1) der Mittelwert ($\bar{x}$)
- 2) die Standardabweichung (s)

hierfür gilt:

$$s = \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

- 3) die Standardabweichung des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$);

hierfür gilt:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

- 4) Für voneinander abweichende Größen wurde zusätzlich der t-Test durchgeführt. Hierbei wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % gewählt.

4.2 Serum-Alkohol-Kurven

In der ersten Versuchsreihe wurde 20 Ratten Äthanol in wässriger Lösung (Konzentration 2 g/kg) appliziert. Zu 5 verschiedenen Zeitpunkten wurden je 4 Tiere getötet und ihre BAK-Werte im Serum bestimmt.

In der zu vergleichenden Versuchsreihe wurde 60 Minuten vor Fluphenazin-Gabe zusätzlich Äthanol verabreicht. Somit gelangten ebenfalls die BAK-Werte zur Bestimmung, und zwar zu den gleichen Zeitpunkten wie im ersten Versuch, nämlich 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten nach ^{14}C -Fluphenazingabe. Diesen Zeitpunkten entsprechen die 90, 120, 150, 180 und 210 Minutenwerte der reinen Äthanol-Meßreihe.

In Tabelle 2 sind die Konzentrationen der BAK-Werte in Promille angegeben.

$\bar{x}$, s und $s_{\bar{x}}$ wurden für jeden Zeitpunkt ermittelt. Die graphische Darstellung Abb. 2 zeigt die Mittelwerte der BAK für jede Versuchsreihe in einem Koordinatennetz in Abhängigkeit von der Zeit.

Die Mittelwerte wurden durch Geraden verbunden und die Standardabweichungen der Mittelwerte eingetragen.

Aus einem Vergleich beider BAK-Mittelwert-Kurven ergibt sich folgendes:

90 Minuten nach Äthanolgabe unterscheidet sich der Mittelwert der BAK-Werte der Äthanol- ^{14}C -Fluphenazin-Kombination von dem Mittelwert der reinen Äthanol-Versuchsreihe dadurch, daß ersterer Wert höher liegt. Zu den Zeitpunkten 120, 150 und 180 Minuten nach Applikation liegen die Mittelwerte der Äthanol- ^{14}C -Fluphenazinreihe durchweg im Bereich der Fehlerbreite der Mittelwerte der Äthanolkurve ohne ^{14}C -Fluphenazingabe. Nach 210 Minuten unterscheiden sich die Mittelwerte beider Kurven geringfügig. Auch hier liegt die Äthanol- ^{14}C -Fluphenazin-Kurve etwas höher.

Als Ganzes gesehen scheinen sich letztlich aber beide Kurven nicht wesentlich voneinander zu unterscheiden. Dies bestätigen auch andere Äthanol-Psychopharmaka-Untersuchungen (17).

In beiden Versuchsreihen zeigten sich bei einigen leichteren Versuchstieren, abweichend von der Norm, so niedrige BAK-Werte (0,13 bis 0,22 Promille), daß diese für das Gesamtergebnis unbrauchbar waren; diese Versuche wurden daher nicht verwertet.

Beim Sezieren dieser Ratten war zu erkennen, daß offenbar die größte Menge des applizierten Äthanols noch nach ein bis zwei Stunden im Magen verblieben war. Die Ursache der zu niedrigen BAK-Werte bei diesen nur 120 g schweren Tieren war hierbei möglicherweise ein Pylorusspasmus als Folge der intraoralen Gabe mit Hilfe der Schlundsonde. Dieses Phänomen trat sowohl bei Versuchstieren auf, welche ^{14}C -Fluphenazin erhielten, als auch bei solchen, welchen kein ^{14}C -Fluphenazin appliziert wurde. Das ^{14}C -Fluphenazin konnte demnach nicht Ursache dieser Erscheinung sein.

4.3 ^{14}C -Fluphenazin-Konzentrationen in den einzelnen Organen

Zu jedem Zeitpunkt läßt sich für jedes Organ der Mittelwert der ^{14}C -Fluphenazin-Konzentration ohne vorherige Äthanolgabe vergleichen mit der ^{14}C -Fluphenazin-Konzentration nach vorheriger Äthanolgabe.

In den Tabellen 2 bis 8 sind für die Organe Leber, Niere, Zwischenhirn, Neuhirn und Rautenhirn, sowie für das Serum die Konzentrationen des ermittelten ^{14}C -Fluphenazin in μg pro Gramm Organgewicht zu den einzelnen Zeitpunkten wiedergegeben.

$\bar{x}$, s und $s_{\bar{x}}$ wurden ebenfalls für jeden Zeitpunkt ermittelt.

Wie unter 4.2 erwähnt mußten auch hier einzelne Werte des ^{14}C -Fluphenazin-Gehaltes wegen zu niedriger BAK-Werte ausgeschlossen werden. Die Mittelwerte der ^{14}C -Fluphe-

nazin-Konzentrationen in μg pro Gramm Organgewicht in Abhängigkeit von der Zeit nach Verabreichung des Pharmakons sind aus den graphischen Darstellungen (Abb. 3 bis 8) für die einzelnen Organe ersichtlich.

Die Mittelwerte wurden durch Geraden verbunden und zusätzlich die Standardabweichung des Mittelwertes eingetragen.

Die beiden Versuchsreihen scheinen sich im Allgemeinen nicht wesentlich voneinander zu unterscheiden. An den Stellen, wo dennoch Unterschiede feststellbar waren, wo die Standardabweichungen der Mittelwerte sich nicht überschneiden, wurden jeweils zur Überprüfung des Unterschiedes beider Mittelwerte des betreffenden Versuchszeitpunktes der Student'sche Test (t-Test) durchgeführt. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben (Tab. 1).

4.3.1 Serum (Abb. 2)

Das intraperitoneal verabreichte ^{14}C -Fluphenazin ohne vorherige Äthanolgabe zeigt bis zu 90 Minuten nach Applikation einen Konzentrationsanstieg, welcher sich nach 120 Minuten etwas senkt und bei 150 Minuten einen erneuten Anstieg aufweist.

Die ^{14}C -Fluphenazin-Konzentration nach vorheriger Alkoholgabe steigt bis zur 120. Minute an, um dann bei 150 Minuten wieder abzufallen.

Eine Differenz der Kurven ergibt sich bei 90 Minuten, wobei die Werte des ^{14}C -Fluphenazins ohne Alkohol höher liegen.

Beim Vergleich beider Kurven, unter Berücksichtigung des t-Tests, welcher keine statistisch signifikanten Unterschiede bestätigt, gilt für beide Kurven ein leichter Anstieg bis 90 Minuten bzw. 120 Minuten nach Applikation, danach ein Konzentrationsabfall zumindest für die ^{14}C -Fluphenazin-Äthanol-Kurve.

4.3.2 Leber (Abb. 3)

In der Leber erreicht die ^{14}C -Fluphenazin-Konzentration nach 30 Minuten für beide Kurven die höchsten Werte aller untersuchten Organe. Anfangs fallen die Werte stärker, später etwas schwächer ab. Insgesamt ist die Konzentration nach 150 Minuten um 60 % bzw. um 54 % abgefallen.

Bei 60 und 150 Minuten liegt die Kurve für die ^{14}C -Fluphenazin-Versuchsreihe höher im Vergleich zur ^{14}C -Fluphenazin-Äthanol-Kombination.

Im t-Test erwiesen sich diese Unterschiede als statistisch signifikant.

Für die übrigen Zeitpunkte liegt der Mittelwert im Bereich der Fehlerbreite des Mittelwerts der Kontrollgruppe.

4.3.3 Niere (Abb. 5)

Hier unterscheiden sich die ^{14}C -Fluphenazin-Konzentrationen für beide Versuchsreihen so wenig voneinander, daß man von einem gemeinsamen gleichmäßigen Abfall der Konzentrationen sprechen kann.

Die 120- und 150-Minuten-Werte scheinen leicht zu differieren, nach dem t-Test besitzt diese Differenz jedoch keine Signifikanz.

4.3.4 Zwischenhirn (Abb. 6)

Bei der ^{14}C -Fluphenazin-Kurve ist ein gleichmäßiger Abfall von 30 Minuten zu 150 Minuten zu erkennen.

Die ^{14}C -Fluphenazin-Werte mit Alkohol liegen im Bereich der Fehlerbreite der Kontrollkurve. Lediglich nach 150 Minuten ist hier eine leichte Anstiegszacke für den ^{14}C -Fluphenazin-Wert ohne Alkohol zu vermerken.

Mangels weiterer Zeitpunktbestimmungen ist diese jedoch nicht aussagekräftig. Der in diesem Punkt auftretende Unterschied der Mittelwerte ist statistisch nicht signifikant.

4.3.5 Neuhirn (Abb. 7)

In der grauen Substanz des Neuhirns ergibt sich für den 30-Minuten-Wert der ^{14}C -Fluphenazin-Konzentration ohne Äthanolbelastung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Parallelversuch.

Der ^{14}C -Fluphenazin-Äthanolwert steigt dann bei 60 Minuten auf ein Maximum an und fällt von hier aus gemeinsam mit den Kontrollwerten ab, wobei sich die Fehlerbreiten überschneiden.

4.3.6 Rautenhirn (Abb. 8)

Auch hier liegen die Konzentrationen im gleichen Größenbereich wie beim Neuhirn und beim Zwischenhirn. Ein gleichmäßiger Abfall der Kontrollkurve ist zu erkennen.

Die Mittelwerte der ^{14}C -Fluphenazin-Äthanol-Kombination liegen bei 30, 60, 90 und 150 Minuten im Bereich der Fehlerbreite der Vergleichskurve.

Der Anstieg der ^{14}C -Fluphenazin-Äthanol-Kombination ist gegenüber der Kontrollgruppe bei 120 Minuten statistisch nicht signifikant.

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Eine potenzierende Wirkung der Psychopharmaka durch vorangegangene Äthanolgabe wurde anhand experimentalpsychologischer Untersuchungen beim Menschen und psychopharmakologischer Untersuchungen beim Tier bewiesen (7, 14, 15, 18, 31). Eine Beeinflussung des Äthanolstoffwechsels durch Medikamente konnte als Ursache nicht gefunden werden (7, 11, 18, 27, 32).

Die andere Erklärung der Potenzierung könnte die Veränderung der Kinetik des zu untersuchenden Pharmakons bei vorangegangener Äthanolgabe sein.

Das Hauptziel dieser Arbeit war es daher, die Verteilung und die Konzentration von Fluphenazin ohne und mit vorheriger Äthanolgabe zu untersuchen. Hierbei sollte festgestellt werden, ob sich die Kinetik und das Verteilungsmuster von Fluphenazin nach vorangegangener Äthanolgabe so eindeutig ändert, daß damit der potenzierende Effekt erklärbar wäre.

Das Fluphenazin war mit ^{14}C radioaktiv markiert worden. Als Methode wurde die Liquid-Scintillations-Messung angewandt. Um für die Fluphenazin-Bestimmung möglichst klare Aussagen zu erhalten, war, außer der Bestimmung von Fluphenazin ohne vorherige Alkoholgabe als Kontrollversuch, noch ein Vorversuch notwendig, in welchem die BAK-Werte ohne nachfolgende Fluphenazingabe bestimmt wurden.

In diesem ersten Teil der Untersuchungen wurden die BAK-Werte ermittelt und mit den BAK-Werten der dritten Versuchsreihe, in welcher die Tiere Äthanol und anschließend ^{14}C -Fluphenazin erhielten, verglichen.

Die mit Hilfe der ADH-Methode gewonnenen BAK-Werte beider Versuchsreihen (Abb. 2) lassen unter den gegebenen Versuchsbedingungen nicht den Schluß zu, daß ^{14}C -Fluphenazin den BAK-Spiegel senkt oder erhöht bzw. die Alkoholelimination ändert.

Die bestätigen auch ähnliche Untersuchungen (26, 28).

Lediglich SCHLEYER und JANITZKI (22) konnten bei einer Chlorpromazin-Alkohol-Kombinations-Reihe eine Änderung des Blutalkohols nach Megaphenbehandlung im Sinne einer BAK-Senkungsverzögerung nachweisen.

Die für die ^{14}C -Fluphenazin-Alkohol-Kombination festgestellte Potenzierung (3) läßt sich somit auch in diesem Versuch anhand des Vergleichs der BAK-Werte nicht erklären.

Damit erhebt sich die Frage, ob das Phänomen der veränderten Wirkung erklärbar ist in einem andersartigen pharmakokinetischen Verhalten des Medikaments.

In den zwei anderen Versuchsreihen konnten die ^{14}C -Fluphenazin-Konzentrationen bzw. die Aktivitätsmengen einmal ohne vorherige, das andere Mal mit vorheriger Äthanolgabe ermittelt und verglichen werden.

Beim Vergleich der in Abb. 3 bis 8 dargestellten Kurven wird ersichtlich, daß sich die einzelnen Graphen für die verschiedenen Organe nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Mit Ausnahme von drei Werten, auf welche noch später eingegangen wird, überlappen sich entweder die Fehlerbreiten beider Versuchsreihen, oder aber sie erwiesen sich im t-Test bei vorhandener Differenz als statistisch nicht signifikant.

Als Voraussetzung für die Liquid-Szintillationsmessung galt die Annahme, daß die gemessene Aktivität den Konzentrationen von Fluphenazin entsprach. Folglich wurde in den Proben die Gesamtaktivität erfaßt, so daß die nicht markierten Fluphenazin-Metaboliten nicht berücksichtigt werden konnten.

Es könnte möglich sein, daß die entstandenen Abbauprodukte des Fluphenazins mit erfaßt wurden, wenn die Metaboliten den radioaktiv markierten Kohlenstoff enthielten. Es liegen jedoch noch keine genauen Untersuchungen über den Metabolismus des Fluphenazins vor. VIALA und CANO (33) ermittelten einige Oxidationsprodukte des Fluphenazins, nämlich das Fluphenazin-Sulfoxid, ein Sulfen, und ein N-oxidiertes Derivat. Das Fluphenazin und das Fluphenazin-Sulfoxid kamen dabei teils glucuronidiert gebunden, teils in freier Form vor.

SOEHRING (28) wies auf die Möglichkeit hin, daß durch Hemmung der Aldehyddehydrogenase der Abbau von Psychopharmaka verzögert werden kann, solange eine bestimmte BAK vorhanden ist. Durch unterschiedliche Enzymkonzentrationen in den einzelnen Organen könnten daher das Fluphenazin oder dessen Abbauprodukte gehäuft auftreten.

Weitere Untersuchungen deuteten auf einen verzögerten Abbau von Medikamenten hin. Dabei wurden bestimmte Abbauvorgänge von Pharmaka unter Anwesenheit von Äthanol oder Äthanolmetaboliten blockiert:

Berichtet wird von einer Hemmung der Demethylierung in der Leber (28), von einer Hemmung der Hydroxilierung (9), einer Hemmung der Aldehyddehydrogenase (19).

Wegen der unvollkommenen Kenntnisse über den Metabolismus des Fluphenazins läßt sich bisher keine der beobachteten Hemmungserscheinungen, durch vorherige Äthanolgabe bedingt, auf die hier durchgeführten Fluphenazin-Meßreihen deuten.

Entsprechend den obigen Ausführungen muß in Bezug auf diese Arbeit betont werden, daß sich die Meßergebnisse gründen auf den Nachweis der Beta-Strahlung des ^{14}C an der markierten Stelle des Fluphenazin-Moleküls.

Serum (Abb. 2)

Beim Vergleich der ^{14}C -Fluphenazin-Äthanol-Kurve mit der Kontrollkurve fällt der Anstieg bis zur 90. Minute auf.

Dies könnte durch die intraperitoneale Applikationsform erklärt werden. Selbst bei intravenöser Verabreichung des Fluphenazins in ähnlichen Untersuchungen wurde ein Anstieg der Aktivität bis zur zweiten Stunde festgestellt (36).

Leber (Abb. 4)

Statistisch signifikant ist, daß in der Leber nach 60 und nach 150 Minuten die Aktivitätswerte des ^{14}C -Fluphenazins nach Äthanolgabe niedriger liegen als die Werte der Kontrollkurve. SCHÜPPEL (24) wies auf die Möglichkeit hin, daß durch die Hemmung der enzymatischen Aktivität durch Äthanol die Verweildauer und Intensität bestimmter Arzneimittel in der Leber gestört werden kann.

Die hier angedeutete Änderung der Pharmakokinetik könnte mit der durch Äthanol beeinflussten mikrosomalen Tätigkeit in Zusammenhang stehen. Welche Form des Abbaus oder der Kopplung betroffen ist, läßt sich bisher ohne genaue Kenntnis des Fluphenazin-Metabolismus nicht klären.

Niere (Abb. 5)

Auch in der Niere sind, wie in den meisten anderen Proben, keine unterschiedlichen Werte zwischen beiden Versuchsreihen feststellbar. Die Aktivität des ^{14}C -Fluphenazins fällt bis zu 150 Minuten steil ab.

Eine verzögerte Eliminierung von Fluphenazin nach Äthanolgabe, wie sie bei einigen anderen Medikament-Alkohol-Kombinationen gezeitigt wurde (24, 16), war nicht zu erkennen.

Hirn (Abb. 6 bis 8)

Bei den Versuchsreihen für die drei verschiedenen Hirnregionen, Zwischenhirn (Abb. 6), Neuhirn (Abb. 7), Rautenhirn (Abb. 8) liegen die ^{14}C -Fluphenazin-Konzentrationen im gleichen Größenbereich.

Auch im Verlauf der Kurven sind keine Unterschiede feststellbar.

Mit der angewandten Methode ließ sich im Zwischenhirn keine höhere Konzentration erkennen, obwohl einer der Hauptwirkungsorte für Fluphenazin die formatio reticularis ist (30). Die Ursache hierfür liegt möglicherweise in der schwierigen Differenzierung der Hirnteile bei der Probeentnahme.

WEISSENSTEIN, H. (36) konnte mit der gleichen Meßmethode beim Kaninchen eine deutlich höhere Aktivität im Zwischenhirn nachweisen, verglichen mit dem Neuhirn.

Ein signifikanter Unterschied ergibt sich beim Neuhirn (Abb. 7) 30 Minuten nach ^{14}C -Fluphenazin-Gabe.

Die Konzentration des ^{14}C -Fluphenazins liegt hier nach Äthanolgabe niedriger als der Kontrollwert, während bei den übrigen Zeitpunkten keine nennenswerte Differenz feststellbar war. Es scheint jedoch nicht berechtigt, aus der geringen Differenz der beiden Kurvenverläufe den Schluß zu ziehen, daß unter Einwirkung von Äthanol im Neuhirn Fluphenazin verzögert ausgeschieden wird.

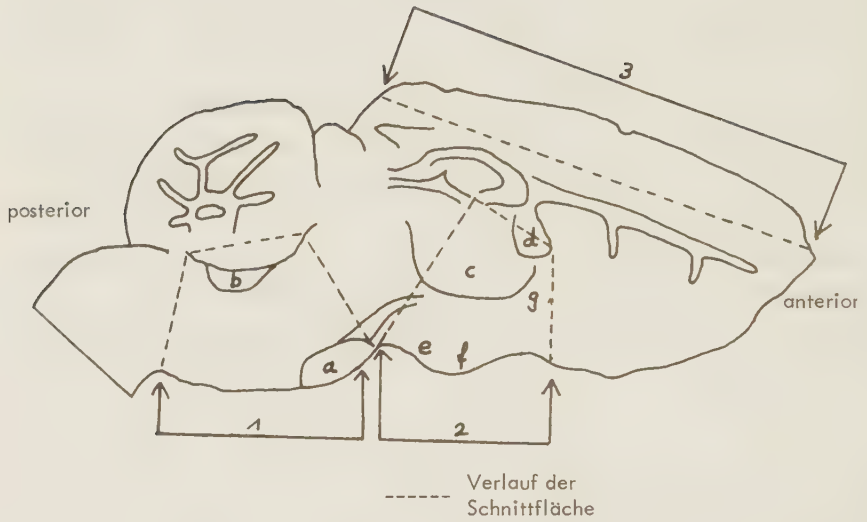
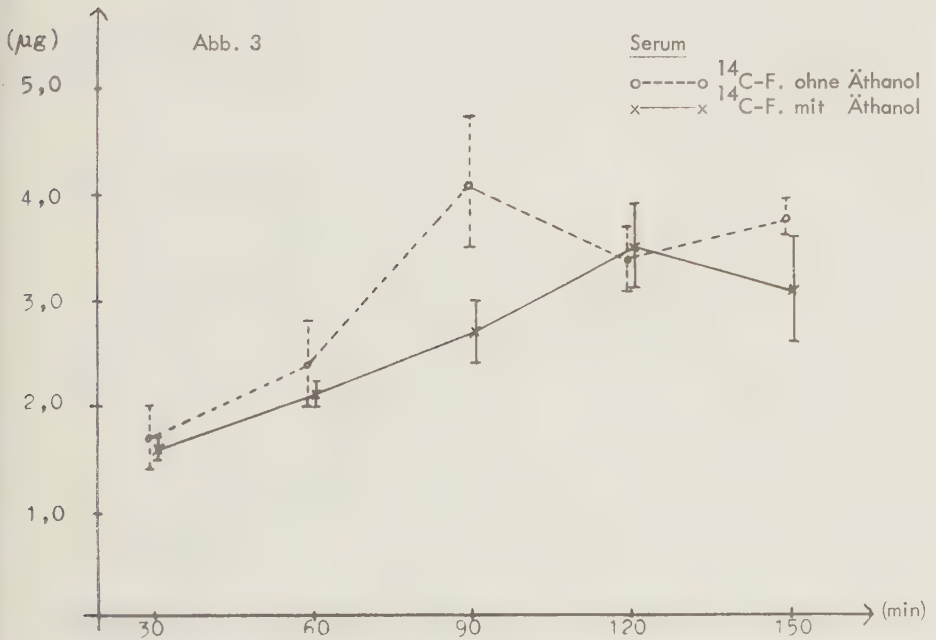
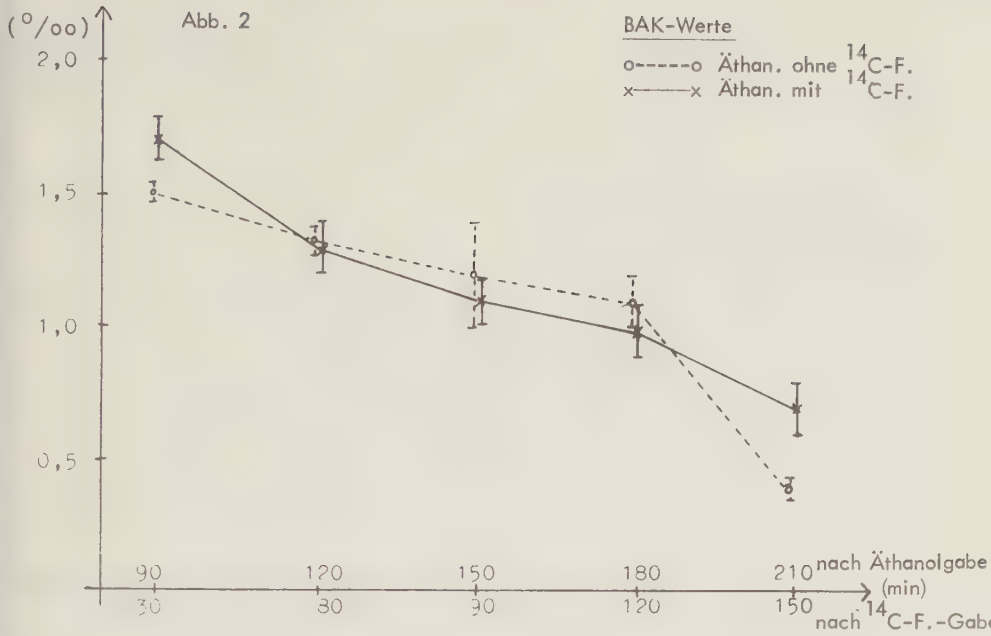
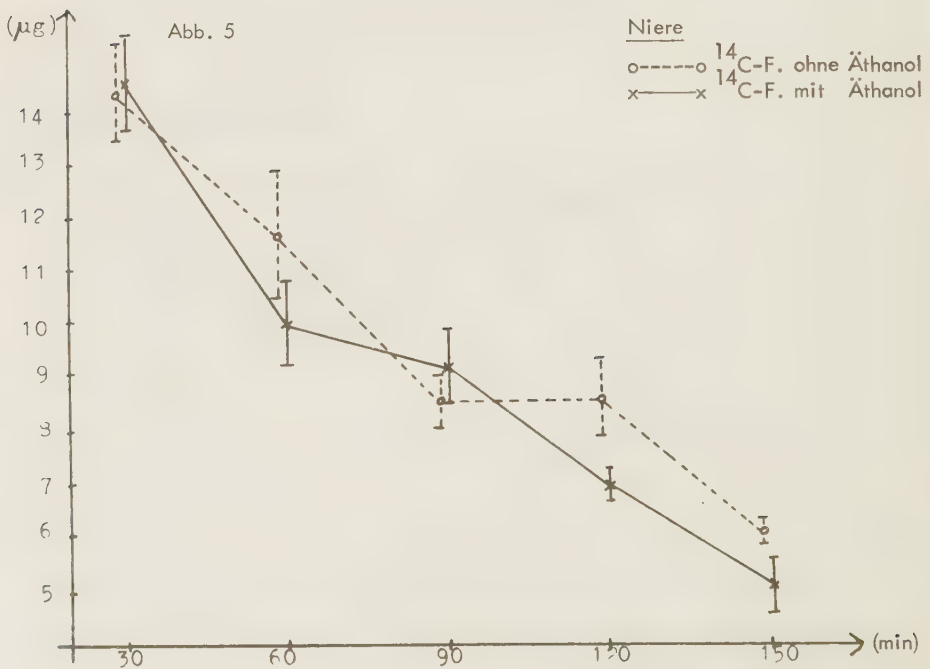
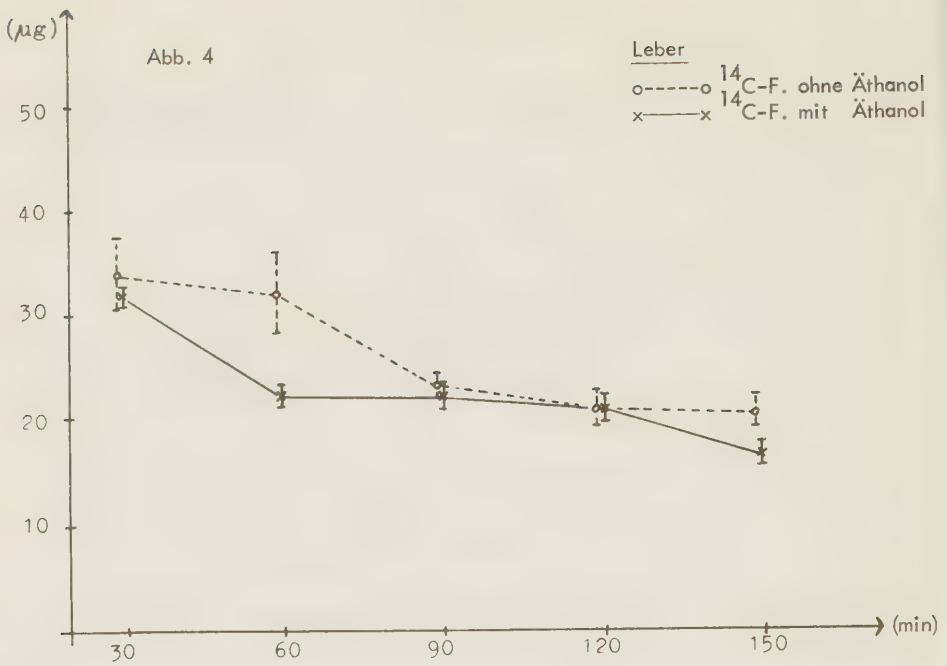


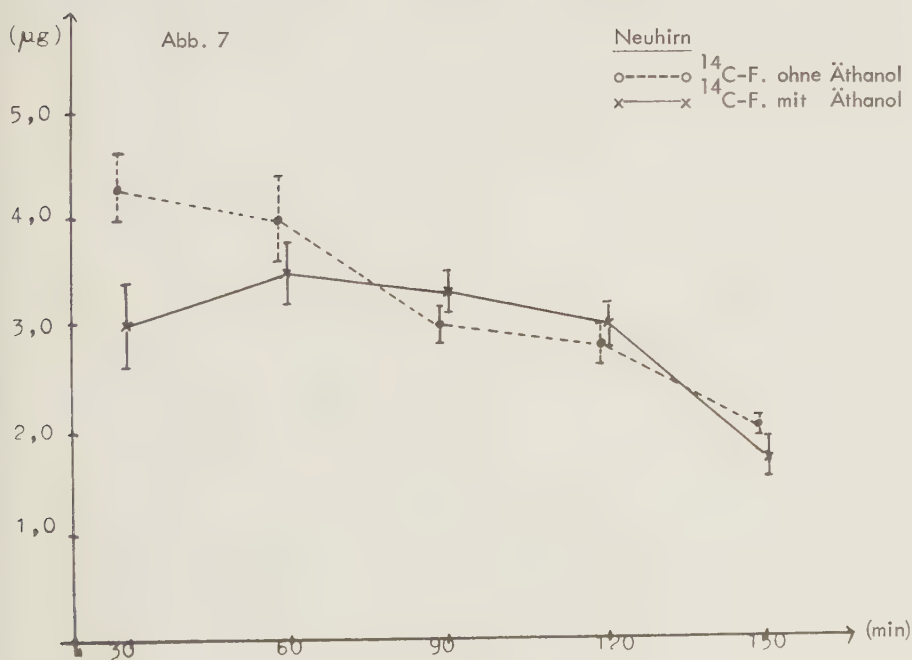
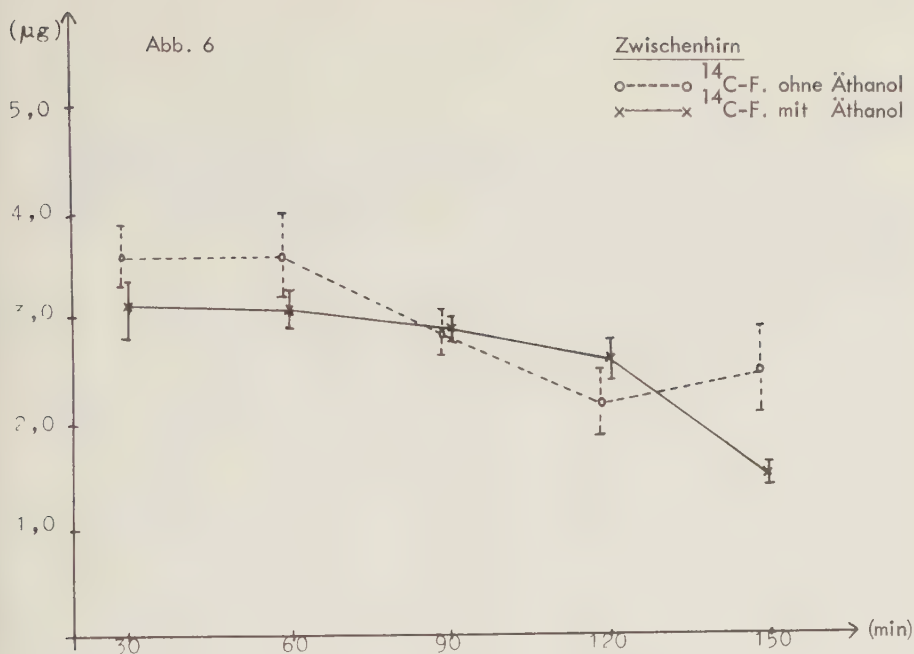
Abb. 1:

Rattenhirn, Sagittalschnitt

1. Rautenhirn : a) nuclei pontis
b) Hirnnervenkerne in der Rautengrube
2. Zwischenhirn : c) Thalamus
d) nucleus ant. thalami
e) corpus mamillare
f) Hypothalamus
g) Pallidum
3. Neuhirnrinde







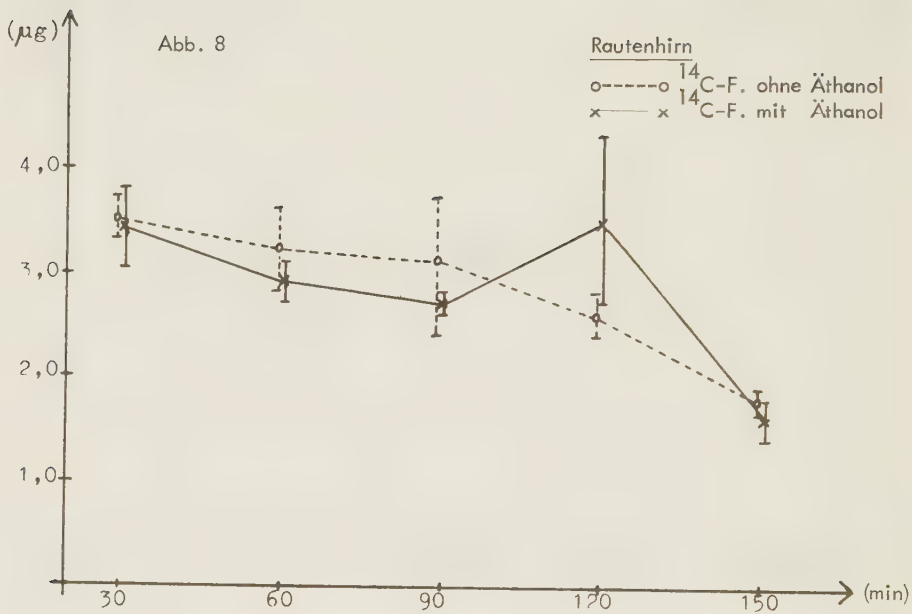


Tabelle 1: t-Test

Organ	Zeitpunkt (min)	Zahl der Freiheits- grade	t berechnet	t tabelliert (=5%;n ₁ +n ₂ -2)	signifikant = +; nicht signifikant = -
Leber	60	13	2,173	2,160	+
	150	13	2,514	2,160	+
Niere	120	13	1,799	2,160	-
	150	14	1,569	2,145	-
Zwischen- hirn	150	13	2,049	2,160	-
Neuhirn	30	13	2,568	2,160	+
	90	14	0,925	2,160	-
	150	14	1,593	2,160	-
Serum	90	14	2,111	2,160	-

Tabelle 2: BAK-Werte in Promille

Zeit (min)	Tier (Nr.)	Äthanol ohne ¹⁴ C-Fluphenacin	Äthanol mit ¹⁴ C-Fluphenacin
30 '	1	1,54	2,01
	2	1,52 $\bar{x} = 1,485$	1,82 $\bar{x} = 1,708$
	3	1,46 $s = 0,055$	1,77 $s = 0,208$
	4	1,42 $s_{\bar{x}} = 0,027$	1,70 $s_{\bar{x}} = 0,085$
	5	-	1,50
	6	-	1,45
60 '	1	1,45	1,70
	2	1,33 $\bar{x} = 1,330$	1,52 $\bar{x} = 1,328$
	3	1,31 $s = 0,090$	1,49 $s = 0,282$
	4	1,23 $s_{\bar{x}} = 0,045$	1,41 $s_{\bar{x}} = 0,106$
	5	-	1,19
	6	-	1,12
	7	-	0,87
90 '	1	1,46	1,35
	2	1,26 $\bar{x} = 1,150$	1,21 $\bar{x} = 1,126$
	3	1,16 $s = 0,312$	1,17 $s = 0,141$
	4	0,72 $s_{\bar{x}} = 0,156$	1,03 $s_{\bar{x}} = 0,057$
	5	-	1,01
	6	-	0,99
120 '	1	1,35	1,53
	2	1,07 $\bar{x} = 1,072$	0,99 $\bar{x} = 1,003$
	3	0,94 $s = 0,195$	0,95 $s = 0,269$
	4	0,93 $s_{\bar{x}} = 0,097$	0,92 $s_{\bar{x}} = 0,109$
	5	-	0,87
	6	-	0,77
150 '	1	0,59	1,01
	2	0,52 $\bar{x} = 0,52$	0,80 $\bar{x} = 0,693$
	3	0,45 $s = 0,070$	0,72 $s = 0,198$
	4	- $s_{\bar{x}} = 0,040$	0,65 $s_{\bar{x}} = 0,081$
	5	-	0,50
	6	-	0,48

Tabelle 3: Versuchsergebnisse: Serum

Zeit (min)	Tier (Nr.)	Gehalt von ^{14}C -Fluphenacin in μg	
		ohne Alkoholgabe	mit Alkoholgabe
30 '	1	1,1	1,4
	2	1,2	1,3
	3	1,5	1,7
	4	1,3	1,8
	5	0,9	1,5
	6	3,9	1,7
	7	1,9	1,2
	8	2,0	1,9
		$\bar{x} = 1,725$ $s = 0,957$ $s_{\bar{x}} = 0,338$	$\bar{x} = 1,562$ $s = 0,250$ $s_{\bar{x}} = 0,088$
60 '	1	4,8	1,9
	2	2,2	1,7
	3	2,0	2,1
	4	1,8	2,1
	5	1,0	2,6
	6	2,7	1,8
	7	2,6	2,2
	8	2,0	-
		$\bar{x} = 2,387$ $s = 1,106$ $s_{\bar{x}} = 0,39$	$\bar{x} = 2,057$ $s = 0,299$ $s_{\bar{x}} = 0,113$
90 '	1	3,1	4,3
	2	3,1	2,2
	3	2,6	1,6
	4	3,3	3,3
	5	7,6	2,4
	6	5,1	2,3
	7	3,8	2,8
	8	4,0	2,9
		$\bar{x} = 4,075$ $s = 1,614$ $s_{\bar{x}} = 0,571$	$\bar{x} = 2,725$ $s = 0,817$ $s_{\bar{x}} = 0,289$
120 '	1	4,1	1,8
	2	3,1	2,9
	3	3,4	3,8
	4	2,1	4,7
	5	3,5	3,8
	6	4,5	4,1
	7	3,2	3,2
	8	2,9	-
		$\bar{x} = 3,350$ $s = 0,733$ $s_{\bar{x}} = 0,259$	$\bar{x} = 3,471$ $s = 0,9411$ $s_{\bar{x}} = 0,356$
150 '	1	3,8	3,9
	2	4,5	4,7
	3	3,1	1,8
	4	3,4	4,3
	5	4,2	1,6
	6	4,2	2,8
	7	3,9	2,6
	8	3,5	-
		$\bar{x} = 3,825$ $s = 0,471$ $s_{\bar{x}} = 0,166$	$\bar{x} = 3,100$ $s = 1,219$ $s_{\bar{x}} = 0,461$

Tabelle 4: Versuchsergebnisse: Leber

Zeit (min)	Tier (Nr.)	Gehalt von ^{14}C -Fluphenacin in μg	
		ohne Alkoholgabe	mit Alkoholgabe
30 '	1	29,9	28,3
	2	24,5	27,8
	3	32,3	36,0
	4	31,5 $\bar{x} = 34,0$	40,0 $\bar{x} = 32,2$
	5	54,4 $s = 10,0$	35,4 $s = 4,8$
	6	43,7 $s_{\bar{x}} = 3,5$	- $s_{\bar{x}} = 1,8$
	7	27,5	28,8
	8	28,2	29,3
60 '	1	30,9	21,0
	2	27,2	22,0
	3	27,2	28,7
	4	23,4 $\bar{x} = 31,9$	16,6 $\bar{x} = 22,3$
	5	57,5 $s = 11,1$	26,6 $s = 4,1$
	6	36,0 $s_{\bar{x}} = 3,9$	- $s_{\bar{x}} = 1,6$
	7	24,2	19,8
	8	29,1	21,3
90 '	1	20,0	22,2
	2	20,1	19,9
	3	22,1	18,5
	4	20,6 $\bar{x} = 23,2$	27,1 $\bar{x} = 22,3$
	5	28,1 $s = 3,4$	18,2 $s = 3,9$
	6	27,3 $s_{\bar{x}} = 1,2$	28,9 $s_{\bar{x}} = 1,4$
	7	20,9	20,3
	8	26,1	23,1
120 '	1	24,1	16,5
	2	23,4	21,5
	3	26,6	22,9
	4	15,7 $\bar{x} = 20,7$	25,4 $\bar{x} = 20,7$
	5	11,1 $s = 5,3$	19,4 $s = 2,9$
	6	25,5 $s_{\bar{x}} = 1,9$	- $s_{\bar{x}} = 1,1$
	7	18,9	18,9
	8	19,9	20,4
150 '	1	16,4	16,5
	2	25,7	20,1
	3	22,8	15,5
	4	16,8 $\bar{x} = 20,4$	19,2 $\bar{x} = 16,2$
	5	20,1 $s = 3,3$	11,5 $s = 3,0$
	6	22,0 $s_{\bar{x}} = 1,2$	13,6 $s_{\bar{x}} = 1,1$
	7	21,6	17,2
	8	17,4	-

Tabelle 5: Versuchsergebnisse: Niere

Zeit (min)	Tier (Nr.)	Gehalt von ^{14}C -Fluphenacin in μg	
		ohne Alkoholgabe	mit Alkoholgabe
30 '	1	12,01	12,3
	2	11,2	11,4
	3	16,2	14,6
	4	11,7	13,1
	5	17,9	17,4
	6	14,0	16,2
	7	15,2	17,1
	8	16,7	-
		$\bar{x} = 14,362$ $s = 2,531$ $s_{\bar{x}} = 0,895$	$\bar{x} = 14,585$ $s = 2,395$ $s_{\bar{x}} = 0,905$
60 '	1	12,1	10,11
	2	8,9	8,7
	3	8,2	12,9
	4	10,3	6,3
	5	19,1	11,4
	6	13,1	9,9
	7	10,2	10,8
	8	11,8	-
		$\bar{x} = 11,712$ $s = 3,405$ $s_{\bar{x}} = 1,204$	$\bar{x} = 10,014$ $s = 2,0979$ $s_{\bar{x}} = 0,792$
90 '	1	8,0	9,2
	2	6,95	11,8
	3	8,0	7,2
	4	7,2	7,9
	5	10,0	6,8
	6	10,2	11,3
	7	9,7	8,8
	8	9,1	10,6
		$\bar{x} = 8,637$ $s = 1,283$ $s_{\bar{x}} = 0,453$	$\bar{x} = 9,200$ $s = 1,879$ $s_{\bar{x}} = 0,664$
120 '	1	7,5	5,5
	2	10,6	7,6
	3	12,1	7,1
	4	5,3	7,7
	5	8,6	7,2
	6	6,9	6,3
	7	9,9	7,9
	8	8,1	-
		$\bar{x} = 8,625$ $s = 2,176$ $s_{\bar{x}} = 0,769$	$\bar{x} = 7,042$ $s = 0,859$ $s_{\bar{x}} = 0,325$
150 '	1	6,0	2,0
	2	6,8	6,7
	3	6,6	5,5
	4	4,8	5,9
	5	6,5	3,5
	6	6,2	4,8
	7	5,9	6,1
	8	6,9	5,9
		$\bar{x} = 6,137$ $s = 0,658$ $s_{\bar{x}} = 0,232$	$\bar{x} = 5,05$ $s = 1,569$ $s_{\bar{x}} = 0,554$

Tabelle 6: Versuchsergebnisse: Neuhirn

Zeit (min)	Tier (Nr.)	Gehalt von ¹⁴ C-Fluphenacin in µg	
		ohne Alkoholgabe	mit Alkoholgabe
30 '	1	3,9	3,8
	2	4,2	2,3
	3	3,6	2,7
	4	3,0	2,6
	5	5,1	4,8
	6	5,7	2,2
	7	4,6	2,9
	8	3,9	-
		$\bar{x} = 4,250$ $s = 0,860$ $s_{\bar{x}} = 0,304$	$\bar{x} = 3,042$ $s = 0,934$ $s_{\bar{x}} = 0,353$
60 '	1	4,4	4,0
	2	2,8	3,7
	3	3,0	3,4
	4	3,1	2,2
	5	5,9	4,8
	6	5,4	3,2
	7	3,2	2,9
	8	4,1	-
		$\bar{x} = 3,987$ $s = 1,172$ $s_{\bar{x}} = 0,414$	$\bar{x} = 3,457$ $s = 0,828$ $s_{\bar{x}} = 0,313$
90 '	1	3,0	3,9
	2	2,3	3,3
	3	2,6	3,8
	4	2,6	3,1
	5	3,7	2,7
	6	4,3	3,6
	7	3,1	2,7
	8	2,3	3,1
		$\bar{x} = 2,987$ $s = 0,705$ $s_{\bar{x}} = 0,249$	$\bar{x} = 3,275$ $s = 0,462$ $s_{\bar{x}} = 0,163$
120 '	1	3,4	2,9
	2	3,6	3,8
	3	3,1	2,3
	4	2,0	2,4
	5	2,3	3,5
	6	2,4	2,7
	7	3,0	3,1
	8	2,8	-
		$\bar{x} = 2,825$ $s = 0,557$ $s_{\bar{x}} = 0,197$	$\bar{x} = 2,957$ $s = 0,553$ $s_{\bar{x}} = 0,209$
150 '	1	1,8	1,9
	2	1,9	2,2
	3	2,0	1,9
	4	1,6	1,8
	5	2,2	0,9
	6	2,2	1,0
	7	1,7	2,1
	8	2,3	1,4
		$\bar{x} = 1,962$ $s = 0,255$ $s_{\bar{x}} = 0,090$	$\bar{x} = 1,650$ $s = 0,492$ $s_{\bar{x}} = 0,174$

Tabelle 7: Versuchsergebnisse: Zwischenhirn

Zeit (min)	Tier (Nr.)	Gehalt von ^{14}C -Fluphenacin in μg	
		ohne Alkoholgabe	mit Alkoholgabe
30 '	1	3,6	4,4
	2	3,3	2,2
	3	3,3	2,4
	4	2,6 $\bar{x} = 3,56$	2,5 $\bar{x} = 3,128$
	5	4,3 $s = 0,71$	4,3 $s = 0,905$
	6	4,7 $s_{\bar{x}} = 0,25$	2,8 $s_{\bar{x}} = 0,342$
	7	3,9	3,3
	8	2,8	-
60 '	1	3,7	3,4
	2	2,2	3,0
	3	2,4	2,9
	4	2,7 $\bar{x} = 3,612$	2,7 $\bar{x} = 3,128$
	5	5,2 $s = 1,160$	4,0 $s = 0,446$
	6	5,1 $s_{\bar{x}} = 0,410$	3,1 $s_{\bar{x}} = 0,168$
	7	3,4	2,8
	8	4,2	-
90 '	1	2,3	3,4
	2	2,4	2,9
	3	3,6	2,9
	4	2,4 $\bar{x} = 2,875$	2,6 $\bar{x} = 2,900$
	5	2,9 $s = 0,549$	2,4 $s = 0,329$
	6	3,7 $s_{\bar{x}} = 0,194$	3,2 $s_{\bar{x}} = 0,116$
	7	3,1	2,7
	8	2,6	3,1
120 '	1	2,8	2,7
	2	3,2	3,1
	3	2,6	2,1
	4	1,6 $\bar{x} = 2,175$	2,2 $\bar{x} = 2,625$
	5	0,5 $s = 0,854$	3,0 $s = 0,433$
	6	1,9 $s_{\bar{x}} = 0,302$	3,2 $s_{\bar{x}} = 0,153$
	7	2,1	2,3
	8	2,7	2,4
150 '	1	2,4	1,8
	2	2,1	1,8
	3	1,7	1,6
	4	1,5 $\bar{x} = 2,475$	1,4 $\bar{x} = 1,471$
	5	1,9 $s = 1,248$	0,9 $s = 0,354$
	6	5,4 $s_{\bar{x}} = 0,441$	1,7 $s_{\bar{x}} = 0,134$
	7	2,8	1,1
	8	2,0	-

Tabelle 8: Versuchsergebnisse: Rautenhirn

Zeit (min)	Tier (Nr.)	Gehalt von ^{14}C -Fluphenacin in μg	
		ohne Alkoholgabe	mit Alkoholgabe
30 '	1	3,0	4,7
	2	3,9	2,0
	3	3,5	3,9
	4	2,5	2,5
	5	3,9	4,2
	6	4,4	3,6
	7	4,1	2,9
	8	2,8	-
		$\bar{x} = 3,512$ $s = 0,679$ $s_{\bar{x}} = 0,240$	$\bar{x} = 3,400$ $s = 0,969$ $s_{\bar{x}} = 0,366$
60 '	1	3,6	3,2
	2	2,1	2,9
	3	2,3	2,8
	4	2,5	2,1
	5	4,8	4,0
	6	4,5	2,6
	7	2,7	2,9
	8	3,1	-
		$\bar{x} = 3,200$ $s = 1,012$ $s_{\bar{x}} = 0,358$	$\bar{x} = 2,928$ $s = 0,586$ $s_{\bar{x}} = 0,220$
90 '	1	2,2	3,0
	2	1,8	2,8
	3	1,9	2,8
	4	-	2,6
	5	2,9	2,4
	6	3,6	3,1
	7	2,7	2,1
	8	1,9	-
		$\bar{x} = 2,43$ $s = 0,618$ $s_{\bar{x}} = 0,233$	$\bar{x} = 2,685$ $s = 0,348$ $s_{\bar{x}} = 0,131$
120 '	1	2,6	2,4
	2	2,8	3,1
	3	2,7	2,3
	4	1,5	2,1
	5	3,4	-
	6	1,9	3,7
	7	2,7	2,9
	8	2,9	-
		$\bar{x} = 2,575$ $s = 0,615$ $s_{\bar{x}} = 0,217$	$\bar{x} = 2,75$ $s = 0,547$ $s_{\bar{x}} = 0,223$
150 '	1	1,8	2,2
	2	1,9	1,9
	3	1,7	1,6
	4	1,5	1,6
	5	1,8	0,9
	6	2,0	1,1
	7	1,9	2,1
	8	1,6	-
		$\bar{x} = 1,775$ $s = 0,166$ $s_{\bar{x}} = 0,059$	$\bar{x} = 1,628$ $s = 0,488$ $s_{\bar{x}} = 0,184$

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei dieser Arbeit galt es, die Beeinflußbarkeit des Verteilungsmusters und der Kinetik von ^{14}C -Fluphenazin im Rattenorganismus nach vorheriger Äthanolgabe zu untersuchen.

Hierbei wurde mit Hilfe der Liquid-Szintillations-Messung die Konzentration von ^{14}C -Fluphenazin nach vorhergehender Äthanolgabe zu festgelegten Zeitpunkten ermittelt im Serum, in der Leber, der Niere und in drei verschiedenen Hirnteilen.

Als Kontrollversuch diente die Bestimmung der Medikamentkonzentration ohne vorherige Äthanolgabe in den gleichen Organen und im Serum zu den gleichen Zeitpunkten bei gleicher Meßmethodik.

Ein Vergleich beider Konzentrationskurven ergab für die einzelnen Proben im allgemeinen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Lediglich 60 und 150 Minuten nach Äthanolgabe im Neuhirn traten für die Alkohol-Medikament-Kombination statistisch signifikant niedrigere Werte der Fluphenazin-Kombination auf.

Diese drei Werte geben keinerlei Hinweis auf die potenzierende Wirkung des vorher verabreichten Äthanol.

Die Ursache der Wechselwirkung dieser Alkohol-Medikament-Kombination ist also mit Hilfe der Liquid-Szintillations-Messung bei Anwendung von markiertem Fluphenazin im Rattenorganismus bei bisher noch ungenügender Kenntnis des Fluphenazin-Metabolismus nicht zu klären.

Die angewandte Methode läßt nicht den Schluß zu, daß das Verteilungsmuster und die Kinetik des ^{14}C -Fluphenazins durch vorherige Äthanolgabe eindeutig geändert wird.

27. SMITH, M.E.,
R.L. EVANS,
E.J. NEWMAN,
H.W. NEWMAN
Psychotherapeutic Agents and Ethyl Alcohol
Quarterly Journal of Studies of Alcohol 22,
241-249 (1961)
28. SOEHRING, K.,
R. SCHÜPPEL
Wechselwirkungen zwischen Alkohol und
Arzneimitteln
Dtsch.med.Wschr. 91, 1892-1896 (1966)
29. SUTHERLAND, V.C.,
T.N. BURBRIDGE,
J.E. ADAMS,
A. SIMON
Cerebral Metabolism in Problem Drinkers under
the Influence of Alcohol and Chlorpromazine -
Hydrochloride
J.Egypt.med.Ass. 45, 164-171 (1962)
30. TADROS, F.W.,
F.A. WAHAB
The Site of Action of Phenothiazines-35 in the
Central Nervous System
J.Egypt.med.Ass. 45, 164-171 (1962)
31. THEOBALD, W.,
E.G. STENGER
Zur gegenseitigen Wirkungssteigerung von Alkohol
und Psychopharmaka
Arzneim.-Forsch. 12, 531-533 (1962)
32. TIPTON, I.R., D.L.,
V.C. SUTHERLAND,
T.N. BURBRIDGE,
A. SIMON
Effect of Chlorpromazine on Blood Level of
Alcohol in Rabbits
Americ.J.physiol. 200, 1007-1010 (1961)
33. VIALA, A.,
J.-P. CANO
Sur la mise en évidence de la fluphénacine dans
les milieux biologiques
Premiers résultats
Ann.Biol.clin. 26, 692-709 (1968)
34. WAGNER, H.J.
Zit. bei KIELHOLZ (11)
35. WAGNER, K.,
H.J. WAGNER
Handbuch der Verkehrsmedizin,
Springer 1968
Beitrag von: K. SOEHRING und H.G. WOLTERS,
S. 876 f.
36. WEISSENSTEIN, H.,
E. FELLER,
SCHEELE
Untersuchungen zum Verteilungsmuster und der
Kinetik von Phenyläthylbarbitursäure und
Fluphenazin
Arzneim.-Forsch. 18, 685-688 (1968)

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. F. Petersohn herzlich für die Überlassung des Themas, sowie Herrn Professor Dr. R. Wolf für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Die praktische Durchführung der Versuche wurde ermöglicht durch das bereitwillige Entgegenkommen von Herrn Professor Dr. L. Diethelm, Leiter des Instituts für Klinische Strahlenkunde.

Herrn Diplom-Chemiker Dr. Brod danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei der Ausführung der Messungen, sowie Frau Diplom-Physikerin Hahn für die statistische Bearbeitung.

Für die Bereitstellung des radioaktiv markierten Fluphenazins danke ich besonders der Chemischen Fabrik von Heyden (Squibb Pharma).

LEBENS LAUF

Am 3.5.1946 wurde ich in Frankfurt am Main als Sohn des Facharztes Dr. Helmut Weißenstein und dessen Ehefrau Louise, geb. Weiland, geboren.

In Frankfurt besuchte ich von 1952 bis 1956 die Volksschule, anschließend das Gymnasium.

Durch häufige Versetzungen meines, Vaters, welcher 1956 in die Bundeswehr eintrat, besuchte ich weitere Gymnasien in Stuttgart, Bad-Honnef und Koblenz.

Am 21.10.1966 legte ich in Koblenz am Mathematisch-Naturwissenschaftlichen-Max von Laue-Gymnasium die Reifeprüfung ab.

Vom 3.1.1967 bis zum 30.3.1968 diente ich bei der Bundeswehr.

Am 10.4.1968 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Zahnheilkunde. Nach dem 2. Semester bestand ich die naturwissenschaftliche, nach dem 5. Semester die zahnärztliche Vorprüfung.

Das Studium beendete ich am 6.6.1973 mit dem Staatsexamen.

Seit dem 1.8.1973 arbeite ich als zahnärztlicher Assistent in einer Praxis in Mannheim.

Am 17.8.1973 heiratete ich die Studentin Margret Kalkert.

